

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

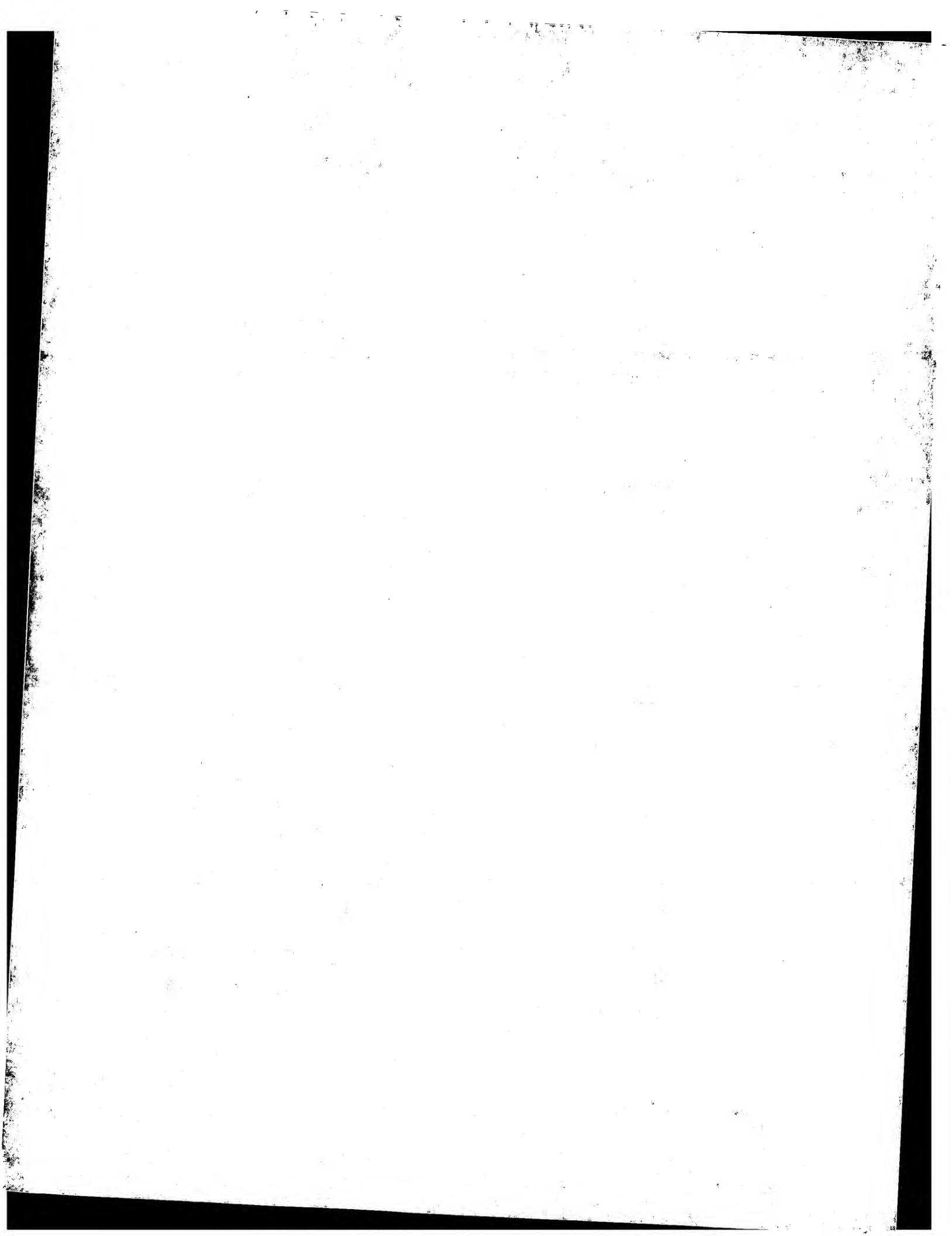
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**





Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) OPIS PATENTOWY (19) PL (11) 165700  
(13) B1

(21) Numer zgłoszenia: 292038

(22) Data zgłoszenia: 15.10.1991

(51) IntCl<sup>5</sup>:  
C07D 277/593

(54) Sposób wytwarzania kwasu Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
23.08.1993 BUP 17/93

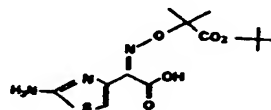
(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
31.01.1995 WUP 01/95

(73) Uprawniony z patentu:  
Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii  
Organicznej, Warszawa, PL

(72) Twórcy wynalazku:  
Jerzy Winiarski, Warszawa, PL  
Edward Grochowski, Warszawa, PL  
Hanna Żądelek-Saczuk, Warszawa, PL  
Mariusz Klukowski, Warszawa, PL  
Jacek Pankowski, Łomianki, PL  
Teresa Bolesławska, Warszawa, PL  
Marek Cieślak, Warszawa, PL  
Piotr Gwiazda, Warszawa, PL  
Krzysztof Gołaś, Warszawa, PL  
Jerzy Szymański, Warszawa, PL  
Krystyna Nowakowska, Warszawa, PL  
Ryszard Andruszaniec, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:  
Brodowska Iwona, Dom Handlowy Nauki -  
Spółka z o.o. PAN, Biuro Rzeczników  
Patentowych

(57) 1. Sposób wytwarzania kwasu Z,2(2-amino-  
tiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metylo-  
etoksyimino)octowego przedstawionego wzor-  
em 1, za pomocą selektywnej hydrolizy w  
środowisku alkalicznym estru kwasu Z,2(2-  
aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-  
metyloetoksyimino)octowego o wzorze 2, w  
którym R oznacza grupę alkilową I-rzędową o  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> atomach węgla, prowadzoną w roztwo-  
rze wodno-organicznym, znamienny tym, że  
jako współrozpuszczalniki organiczne stosuje  
się związki będące jednocześnie eterem i alko-  
holem, korzystnie alkoksytanole, a otrzymany  
produkt o wzorze 1 wydziela się znanymi  
metodami.



wzór 1

Sposób wytwarzania kwasu  
Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego przedstawionego wzorem 1, za pomocą selektywnej hydrolizy w środowisku alkalicznym estru kwasu Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego o wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową I-rzędową o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> atomach węgla, prowadzoną w roztworze wodno-organicznym, **znamienny tym**, że jako współrozpuszczalniki organiczne stosuje się związki będące jednocześnie eterem i alkoholem, korzystnie alkoksytanole, a otrzymany produkt o wzorze 1 wydziela się znanymi metodami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako współrozpuszczalniki stosuje się alkoksytanole, w których część alkoksylowa zawiera C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> atomów węgla.

\* \* \*

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego przedstawionego wzorem 1, który jest półproduktem do wytwarzania nowoczesnych antybiotyków z grupy cefalosporyn trzeciej generacji np. ceftazidimu i z grupy monobaktamów np. aztreonamu.

Kwas o wzorze 1 otrzymuje się z estru alkilowego kwasu Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego o wzorze 2, w którym R oznacza niższą grupę alkilową I-rzędową o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> atomach węgla, w wyniku selektywnej hydrolizy ugrupowania estrowego z grupą alkilową I-rzędową wobec drugiego ugrupowania estrowego z grupą alkilową III-rzędową. Proces prowadzi się w roztworze wodnym lub wodno-organicznym wobec alkaliów (opis USA nr 4 923 998).

Nieoczekiwanie okazało się, że proces ten można bardzo znacznie przyspieszyć, a tym samym podnieść jego wydajność, wskutek wyeliminowania ubocznych reakcji powodujących rozkład substratu i produktu stosując sposób według wynalazku.

Sposób według wynalazku polega na tym, że hydrolizę estru alkilowego kwasu Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego o wzorze 2, w którym R oznacza niższą grupę alkilową I-rzędową o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> atomach węgla, prowadzi się wobec alkaliów, w układzie dwóch współrozpuszczalników: wody i organicznego związku będącego jednocześnie alkoholem i eterem, korzystnie alkoksytanolu.

Nieoczekiwany był przede wszystkim fakt, że proces hydrolizy w obecności organicznego współrozpuszczalnika będącego jednocześnie eterem i alkoholem, to znaczy zawierającego w swojej cząsteczce zarówno ugrupowanie alkoksylowe jak i hydroksylowe jak na przykład ma to miejsce w alkoksytanolach zwanych potocznie celosolvami, osiąga znacznie większą szybkość niż w układzie woda-alkohol lub woda-eter oraz większą niż w układzie trzech współrozpuszczalników woda-alkohol-eter.

Sposób według wynalazku polega na mieszanii roztworu estru o wzorze 2 z roztworem wodno-organicznym wodorotlenku sodowego lub potasowego. Jako współrozpuszczalnik organiczny stosuje się alkoksytanole zwane celosolvami, w których część alkoksylowa zawiera od C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> atomów węgla.

Produkt po hydrolizie wydziela się znanymi metodami np. przez usunięcie organicznych rozpuszczalników, obniżenie pH roztworu i odsączenie wydzielonego osadu związku o wzorze 1.

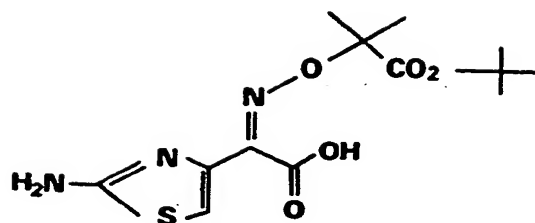
Sposób według wynalazku pozwala otrzymać związek o wzorze 1 o wysokiej czystości i z wysoką wydajnością.

Poniżej przedstawiono przykład wykonania wynalazku nie ograniczający jego zakresu.

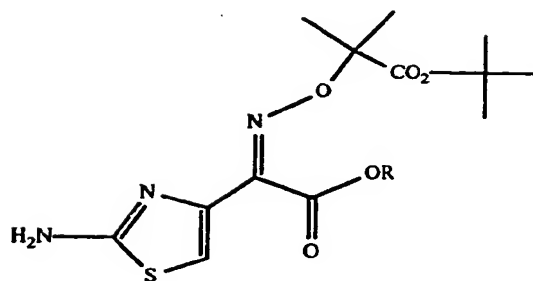
Przykład. Ester etylowy kwasu Z,2(2-aminotiazolilo-4)-2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowego (0,1 mola, 35,74 g), metoksytanol (100 ml) i 2N roztwór wodorotlenku

sodu (70 ml) miesza się w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Rozpuszczalnik organiczny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zakwasza się do pH 2 kwasem solnym. Wydzielony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Uzyskuje się kwas Z,2(2-aminotiazolilo-4)2(1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino)octowy, którego widmo zawiera  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) zawiera następujące sygnały  $\delta$  (ppm): 1.39 (m, 15H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$  i  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 6.78 (s, 1H, H-tiazol); 7.23 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

165 700



WZÓR 1



WZÓR 2

Departament Wydawnictw UP RP. Nakład 90 egz.  
Cena 1,00 zł.